

# 진균혈증의 진단에 있어서 혈청 (1→3)- $\beta$ -D-glucan 측정의 유용성

연세대학교 의과대학 내과학교실\*, AIDS 연구소<sup>†</sup>

최석훈\*, 한상훈\*, 진범식\*, 박윤선\*, 조병철\*, 김희만\*, 김윤재\*, 이꽃실\*, 장경희\*,<sup>†</sup> 송영구\*,<sup>†</sup> 김준명\*,<sup>†</sup>

## Clinical Usefulness of Serum (1→3)- $\beta$ -D-glucan Measurement in the Diagnosis of Fungemia

Suk Hoon Choi, M.D.\*, Sang Hoon Han, M.D.\*, Bum Sik Chin, M.D.\*, Yoon Seon Park, M.D.\*, Byoung Chul Cho, M.D.\*, Hee Man Kim, M.D.\*, Yoon Jae Kim M.D.\*, Kkot Sil Lee, M.D.\*, Kyung Hee Chang, M.D.\*<sup>†</sup>, Young Goo Song, M.D.\*<sup>†</sup>, and June Myung Kim, M.D.\*<sup>†</sup>

Department of Internal Medicine\*, Yonsei University College of Medicine, AIDS Research Institute<sup>†</sup>, Seoul, Korea

**Background** : Early recognition of fungemia is essential for successful treatment. However, methods to culture fungus specimen taken from fungemia patients are difficult and time consuming. To assess the clinical usefulness of  $\beta$ -D-glucan in the detection of fungemia, we compared serum (1→3)- $\beta$ -D-glucan concentrations in fungemia, bacteremia, and healthy persons.

**Methods** : From August 2001 to October 2002, serum (1→3)- $\beta$ -D-glucan concentrations were measured by turbidometric assay in 16 fungemia patients, 13 bacteremia patients and 18 healthy persons. Differences in (1→3)- $\beta$ -D-glucan concentrations between fungemia patients and other groups were compared by t-test.

**Results** : Fungemia patients were composed of 10 male and 6 female patients, and mean age was 52.9±16.2 years. The cut-off value for a positive result was 11 pg/mL. thirteen out of 16 fungemia patients had concentrations above the cut-off value (range: 11.5–863 pg/mL, sensitivity: 81.3%, specificity: 100%), and mean concentration in fungemia was 217.8±273.8 pg/mL. Mean concentration in bacteremia was 0.1±0.3 pg/mL, and all the patients with bacteremia had the concentrations below the cut-off value. Mean concentration in the healthy persons was 0 pg/mL and all healthy persons had concentration below the cut-off value. The concentration in fungemia was statistically significantly higher than those of the other two groups(p-value: respectively 0.006, 0.006)

**Conclusion** : We concluded that serum (1→3)- $\beta$ -D-glucan is useful for the diagnosis of fungemia. Further study on the usefulness of serum (1→3)- $\beta$ -D-glucan for early detection of fungemia and therapeutic monitoring is warranted.

**Key Words** : (1→3)- $\beta$ -D-glucan, Fungemia, Fungus, Fungal infection

## 서 론

항생제의 장기간 사용과 면역억제제의 사용 등은 정상 세균총이 변하여 진균증식이 일어날 수 있게 하며, 혈관내 카테터의 삽입 시에는 혈관 내피, 피부, 그리고 점막 상피 세포

층에 손상이 생겨서 그 부위에 진균 증식이 쉽게 일어나고 전신적인 진균혈증으로 진행할 수 있게 한다. 최근에 광범위 항생제의 장기간 사용, 빈번한 카테터의 삽입, 면역억제제의 사용등의 환자의 치료와 관계된 요인과 진단법의 개선과 관련된 요인들은 진균혈증의 증가를 초래하였다(1, 2). 진균혈증을 시사하는 임상적 특징은 드물며, 대부분의 경우에 심한 세균 감염으로 인한 광범위 항생제 사용 중에 계속되는 발열, 그리고 급작스런 상태 악화에서 패혈성 속과 같은 다양한 임상증세를 보이며, 때로는 진균혈증이 진단되기 전에 상

접수: 2003년 3월 24일, 승인: 2003년 8월 10일  
교신저자: 김준명, 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: 02)361-5431, Fax: 02)393-6884  
E-mail: jmkim@yumc.yonsei.ac.kr

태가 악화되어 치료를 받지 못하고 사망하는 환자도 있다. 진균혈증 환자는 소변, 객담, 대변, 그리고 창상 부위 등 다양한 부위에서 진균이 배양될 수는 있으나, 단순 집락을 의미하는 경우와 감염이 어렵다. 또한 혈액 배양 검사상에서 양성으로 나오는 비율도 낮다(3). 그러나 이러한 감염은 신속한 결정을 요하는 중증의 환자들에서 주로 발생하기 때문에 조기진단은 치료의 성공을 위하여 필수적이다. 진균혈증의 진단을 위하여 체액내의 진균 성분을 측정하기 위한 연구들이 있어왔다(4). 그러한 성분들 중의 하나가 (1→3)- $\beta$ -D-glucan(이하  $\beta$ -glucan)이며(5), horseshoe crab의 응고인자인 Factor G는 이러한 다당류의 측정에 유용하다(6-8). 본 연구자들은 factor G를 사용하여 혈청  $\beta$ -glucan의 농도를 측정함으로써 진균혈증의 진단을 위한 혈청  $\beta$ -glucan 농도의 유용성을 평가하였다.

## 대상 및 방법

2001년 8월에서 2002년 10월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에 내원하여 임상적으로 진균혈증이 의심되고, 혈액배양에서 진균이 동정된 16명의 환자와 대조군으로 혈액배양에서 세균이 배양된 13명의 균혈증 환자와 18명의 건강한 성인을 대상으로 혈청  $\beta$ -glucan의 농도를 측정하였다. 진균혈증 환자 16명 중에서 15명은 환자당 1회의 혈청  $\beta$ -glucan의 농도를 측정하였고, 1명은 5회의 농도를 측정하였다. 균혈증 환자 및 정상 성인의 경우에는 각각 1회씩의 농도 측정을 하였다. 1회 이상 혈청  $\beta$ -glucan의 농도를 측정한 환자에 대하여 예민도, 특이도, 양성 예측률 그리고 음성 예측률을 계산할 때에는 그 환자의 최고값으로 계산하였다.

진균혈증 환자에서 혈청  $\beta$ -glucan 농도의 측정을 위한 혈액채취는 발열 후에 혈액배양에서 진균이 분리된 것이 확인된 후 12시간에서 48시간 사이에 시행되었다. 균혈증 환자에서 혈청  $\beta$ -glucan 농도의 측정을 위한 혈액채취도 발열 후에 혈액배양에서 세균이 동정된 것이 확인된 후 12시간에서 48시간사이에 시행되었다. 건강한 성인의 대조군 혈청은 특이 병력이 없는 정상 남녀의 혈청을 이용하였다.

진균혈증 환자 중에서 한 환자의 경우는 혈청  $\beta$ -glucan 농도를 추적 관찰하였다. 환자는 발열 후 3일째, 11일째, 22일째, 31일째, 그리고 41일째의 혈청  $\beta$ -glucan 농도를 추적 관찰하였다.

혈청  $\beta$ -glucan 농도는 horseshoe crab에서 추출한 Limulus reagent를 갖고 turbidometric assay를 이용하여 혈청  $\beta$ -glucan 농도를 측정하는  $\beta$ -Glucan Test (Wako Pure

Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan)로 측정하였다.

측정시 정도관리는  $\beta$ -Glucan Test에 명기되어 있는 대로 실시하여, 다음의 기준을 만족하는지 확인하였다. 음성대조의 gelation time은 90분 이상이고, 양성대조 검체인 3.3 pg/mL의  $\beta$ -glucan의 gelation time은 25에서 50분사이이며, 농도를 알고 있는  $\beta$ -glucan 검체의 측정값이 기존에 알고 있던 값의  $\pm 20\%$  범위안에 있고, 정확도 측정을 위한 한 검체의 4번 연속 검사시 CV값이 7%이내인 모든 기준을 만족시켰다.

통계 분석은 SPSS (window version 10.0)를 사용하였다. 진균혈증의 혈청  $\beta$ -glucan 농도와 두 대조군들 사이의 통계학적 유의성은 independent paired t-test를 이용하여 검정하였다.

## 결 과

진균혈증 환자의 나이는 20세에서 79세 사이에 있었고, 평균 나이는  $52.9 \pm 16.2$ 세였다. 16명중에서 남자는 10명(62.5%)이었고, 여자는 6명(37.5%)이었다. 총 16명 중에서 고혈압 환자는 6명(37.5%)이었고, 자가면역질환이나 후천성면역결핍증 환자는 없었다. 그 외의 환자들은 심장혈관환자 2명(12.5%), 뇌혈관 환자 2명(12.5%), 투석환자 1명(6.3%), 알콜 중독자 2명(12.5%), 만성폐쇄성폐질환 환자 1명(6.3%), 당뇨 환자 1명(6.3%) 그리고 급성성인형호흡곤란증후군 환자가 1명(6.3%)이었다.

대조군인 균혈증 환자 중에서 남자는 6명(46.2%)이었고, 여자는 7명(53.8%)였다. 평균연령은  $52.3 \pm 17.1$ 세였다.

대조군인 건강한 성인 중에서 남자는 15명(83.3%)이었고, 여자는 3명(16.7%)였으며, 평균연령은  $23.8 \pm 2.1$ 세였다. 건강한 성인의 혈청  $\beta$ -glucan 농도:  $3.75 \pm 2.62$  건강한 성인 총 18명의 혈청  $\beta$ -glucan 농도는 cut-off value인 11 pg/mL보다 모두 낮았다. 균혈증 환자 총 13명의 혈청  $\beta$ -glucan 농도도 cut-off value인 11 pg/mL보다 모두 낮았으며, 평균 농도는  $0.1 \pm 0.3$  pg/mL이었고, 범위는 0에서 2.6 pg/mL이었다.

진균혈증 환자 총 16명중에서 13명의 혈청  $\beta$ -glucan 농도는 cut-off value인 11 pg/mL보다 높은 것으로 측정되었고(11.5-863 pg/mL), 3명은 cut-off value보다 낮은 것으로 측정되었다(5.9-6.5 pg/mL). 평균 농도는  $217.8 \pm 273.8$  pg/mL이었다. 민감도는 81.3%였고, 특이도는 100%였다. 양성예측도는 혈청  $\beta$ -glucan 농도가 cut-off value인 11 pg/mL보다 높은 것으로 측정된 환자가 혈액배양에서 진균이 동정될 비율로 계산하였고, 그 값은 100%이었다. 음성예측도는 혈청  $\beta$ -glucan 농도가 cut-off value인 11 pg/mL보다 낮은 것으

로 측정된 환자가 혈액배양에서 진균이 동정되지 않을 비율로 계산하였다. 그 값은 91.2%이었다. 진균혈증 환자 16명의 혈액배양에서 동정된 균주는 *Candida parapsilosis* (5명), *Candida tropicalis* (5명), *Candida albicans* (4명), *Candida famata* (1명), *Candida glabrata* (1명)이었다. 한 환자에게서는 *Candida glabrata*와 *Lactobacilli acidophilus*가 동시에 동정되었다(Table 1).

진균혈증인 한 환자에 대하여 혈청  $\beta$ -glucan 농도를 추적관찰하였다. 환자는 발열후 즉시 Amphotericin B로 항진균 치료를 시작하였고,  $\beta$ -glucan 농도는 3일째 863 pg/mL, 11일째 10.3 pg/mL, 22일째 24 pg/mL, 31일째 581 pg/mL, 그리고 41일째 8.67 pg/mL 이었다. 진균혈증은 발열당시에, 그리고 7일째 혈액배양검사서 동정되었고, 이후 41일째까지

총 7회의 혈액배양 검사에서 진균혈증은 동정되지 않았다. 항진균제 치료는 발열후 41일째까지 계속되었다(Figure 1).

진균혈증 환자의 혈청  $\beta$ -glucan 농도는 두 대조군의 혈청  $\beta$ -glucan 농도보다 통계적으로 의미있게 높았다( $P$ -value=0.006 및 0.006).

## 고 찰

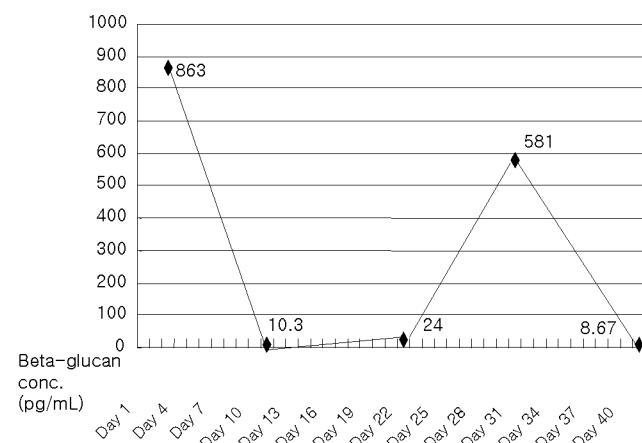
세계적으로 진균에 의한 감염은 증가추세에 있다. 대다수의 표재성 진균감염은 환자의 예후에 미치는 영향이 미미하나, 심부감염이나 진균혈증의 경우에는 환자의 예후에 악영향을 미친다. 1980년대 중반 미국에서 시행한 균혈증 조사에서 조사자들은 병원내 진균감염의 가장 흔한 원인균인 칸디다 종은 중환자실에서 동정되는 비율로는 네번째이고, 감염시키는 비율로는 다섯 번 째임을 보고하였다(9). 유럽에서도 이 보고와 비슷한 결과가 발표되었다. 1995년에는 10,000환자-일수당 0.71건의 발생률이 보고되었고, 1999년에 네곳의 스위스 대학병원에서 시행한 역학조사에 의하면 칸디다 종은 내과와 외과병동에서 네 번째로 흔한 병원균으로 보고되었다(10, 11). 더욱이 병동의 종류에 따라서 칸디다혈증에 의한 사망률은 40%에서 60%로 보고되었다(12, 13). 높은 병원내 발생률과 사망률을 고려할 때 진균혈증은 임상적으로 중요함에도 불구하고 진균혈증의 진단은 쉽지 않다.

진균혈증의 진단을 위한 가장 보존적인 방법은 혈액배양이다. 혈액배양은 특이도는 높지만, 민감도가 낮고, 혈액배양으로 진단하려면 균이 배양되어서 동정되기까지 일정한 시간이 필요하다. 진균혈증의 경우에 치료시기가 지연되면 환자의 상태가 쉽게 악화될 수 있기 때문에 혈액배양의 결과로 진균혈증을 진단하고 치료하기에는 여러 가지 난점이 있는 것이다(3). 이러한 난점들을 극복하기 위하여 진균의 항원이나, 대사산물의 농도를 측정하여 진균혈증이나 심부 진균감염을 진단하려는 노력들이 있었으며(14-16),  $\beta$ -glucan도 그러한 물질들 중의 하나이다(18, 19).

혈청  $\beta$ -glucan의 측정은 진균혈증이나 심부진균증의 진단에 있어서, 다른 항원이나 대사산물의 측정보다 많은 장점을 갖고 있다. Mori 등(20)의 보고에 의하면 심부 아스페질루스 감염에서 혈청  $\beta$ -glucan의 측정은 측정방법에 따라 78.6%와 82.1%의 민감도를 나타냈고, 75%와 87.5%의 특이도를 나타냈으나, Pastorex Aspergillus test에 의한 항원측정은 16.7%의 민감도와 92.3%의 특이도를 보였다. 칸디다증에서 혈청  $\beta$ -glucan의 측정은 측정방법에 따라 84.2%와 100%의 민감도와 75%와 87.5%의 특이도를 나타냈고, CAND-

**Table 1. Clinical Characteristics of Patients with Fungemia**

Characteristics	Number
No. of males/females	10/6 (persons)
Age (y) mean $\pm$ S.D. (range)	52.9 $\pm$ 16.2 (20-79 years)
Underlying illness	
Solid cancer	6 (37.5%)
Cardiovascular disease	2 (12.5%)
Cerebrovascular disease	2 (12.5%)
Alcoholics	2 (12.5%)
COPD	1 ( 6.3%)
End stage renal disease	1 ( 6.3%)
Adult respiratory distress syndrome	1 ( 6.3%)
Species	
<i>Candida parapsilosis</i>	5 (31.3%)
<i>Candida tropicalis</i>	5 (31.3%)
<i>Candida albicans</i>	4 ( 25%)
<i>Candida famata</i>	1 ( 6.3%)
<i>Candida glabrata</i>	1 ( 6.3%)



**Figure 1.** The serial  $\beta$ -glucan concentrations of a fungemia patient.

TEC test와 Pastorex Candida test에 의한 항원측정에서 각각 68.8%와 16.7%의 민감도와 57.1%와 100%의 특이도를 보였다. Hiyoshi 등(21)의 보고에 의하면 심부 칸디다증에서  $\beta$ -Glucan Test(Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan)로 측정된 혈청  $\beta$ -glucan 농도는 84.8%의 민감도와 85.9%의 특이도를 보였고, CAND-TEC test로 칸디다 항원을 측정된 값은 60.9%의 민감도와 80.0%의 특이도를 나타냈다. 이러한 장점 외에도 진균혈증에서 진균의 종류는 알 수 없으나 발열의 원인이 진균임을 진단할 수 있는  $\beta$ -glucan 측정의 특성이 진균혈증이나 심부진균증의 원인으로 흔하지 않은 진균을 발견할 수 있게 한다. 대개의 경우에 항진균제는 광범위한 진균에 작용하기 때문에 위의 특성은 임상적으로 유용하다. 본 연구에서 계산한 혈청  $\beta$ -glucan 농도의 민감도 및 특이도는 각각 81.3% 및 100%이었다. 이 결과는 외국에서의 연구결과와 비슷하였다(20, 21).

최근에는 진균혈증이나 심부진균증의 진단에 PCR을 이용하는 방법이 많이 소개되고 있다. PCR을 이용한 진균혈증의 진단은 혈청  $\beta$ -glucan 측정을 통한 진균혈증의 진단에 비하여 더 예민하다는 연구결과가 있으나,  $\beta$ -glucan 검사에 비하여 시간이 많이 소요되고, 측정자에 따라서 측정값이 영향을 받을 수 있는 단점들이 있다(22-24).

진균혈증이 혈액배양에서 증명된 총 16명 중에서 혈청  $\beta$ -glucan 농도가 cut-off value 이하로 측정된 환자는 3명이었다. 한 환자는 말기 신부전으로 혈액투석을 받고 있는 환자였다. 신부전 환자는 고분자량의 glucan이 장에서 쉽게 흡수되지 않기 때문에 혈청  $\beta$ -glucan 농도가 잘 상승하지 않는 것으로 문헌에 보고되어 있으며(25, 26), 본 연구결과와 부합하였다. 또 한 환자는 연구자들이 혈청  $\beta$ -glucan 농도 측정을 하기 전에 이미 임상적으로 진균혈증을 의심하여 항진균치료를 시행하고 있었다. 세번째 환자는 발열 시점과 혈청  $\beta$ -glucan 농도를 측정된 시점 사이의 간격이 7일이었으며, 그 간격이 다른 진균환자들과는 달리 혈청  $\beta$ -glucan의 농도가 cut-off value 이하로 측정된 결과에 영향을 주었을 것이라고 추측된다. 하지만 이 추측이 위 결과를 완전히 설명할 수는 없는데, 그 이유는 상기 환자외에 발열 시점과 혈청  $\beta$ -glucan 농도를 측정된 시점 사이의 간격이 7일인 환자가 있었고, 그 환자의 경우에는 혈청  $\beta$ -glucan 농도가 cut-off value 이상으로 측정되었기 때문이다. 이러한 원인을 밝히기 위하여는 혈청  $\beta$ -glucan의 정상성인에서의 대사, 진균혈증 환자에서의 대사, 그리고 대사에 영향을 미치는 요인에 대한 연구가 진행되어야 할 것이다.

진균혈증 환자 중에서 한 환자에 대하여 혈청  $\beta$ -glucan 농도를 추적 관찰하였다. 한 환자의 결과이기 때문에 일반화하기에는 어렵지만, 본 연구의 결과에 따르면 임상양상과 혈청  $\beta$ -glucan 농도는 비례하였다. 이 환자에서 발열후 31일째 혈액배양 검사에서는 균이 동정되지는 않았으나, 혈청  $\beta$ -glucan 농도가 581 pg/mL로 상승되었고, 발열이 있어서 혈액배양 음성 진균혈증이 의심되었다. 당일 정도관리 테이더상 음성대조 검체의 gelation time은 90분 이상이었고, 양성대조 검체인 3.3 pg/mL의  $\beta$ -glucan의 gelation time은 31분이었다. 상기 소견은 정도관리 기준에 부합하였기 때문에 검사 오류일 가능성은 적었다. 41일째 혈청  $\beta$ -glucan 농도가 8.67 pg/mL로 정상범위로 내려갔다(Figure 1). 이 결과를 통하여 혈액배양 검사상 음성인 진균혈증 환자의 진단 및 치료반응의 지표로 혈청  $\beta$ -glucan 농도가 유용할 수 있다는 사실을 알 수 있었다. 위 결과가 일반화되기 위하여는 더 큰 규모의 진균혈증 환자군에 대한 연구가 선행되어야 할 것이다.

결론적으로 진균혈증 환자의 진단에서 혈청  $\beta$ -glucan 농도의 측정은 임상적으로 유용하다. 그러나 본 연구가 임상적으로 더욱 유용하기 위하여는 혈청  $\beta$ -glucan 농도 측정을 통한 진균혈증의 조기진단이 진균혈증 환자의 예후에 미치는 영향과 혈청  $\beta$ -glucan 농도와 진균혈증 환자의 항진균제에 대한 치료반응과의 연관을 밝히는 연구가 진행되어야 할 것이다.

## 요 약

**목 적 :** 진균혈증의 신속한 진단은 진균혈증 치료의 핵심이다. 그러나 진균혈증의 전통적인 진단법은 어렵기 때문에 진단을 지연시킬 수 있다. 진균혈증의 진단에서  $\beta$ -glucan의 임상적 유용성을 알아보기 위하여 본 연구자들은 진균혈증 환자의 혈청  $\beta$ -glucan의 농도를 측정하여 대조군으로써 균혈증 환자와 건강한 성인과 비교하였다.

**방 법 :** 2001년 8월에서 2002년 10월까지 16명의 진균혈증 환자, 13명의 균혈증 환자, 그리고 18명의 정상 성인의 혈청  $\beta$ -glucan 농도를 측정하였다. 본 연구자들은  $\beta$ -glucan 농도를  $\beta$ -Glucan Test(Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan)를 이용하여 측정하였다. 진균혈증 환자와 다른 환자들 사이의 혈청  $\beta$ -glucan 농도 비교는 t-검정을 이용하였다.

**결 과 :** 진균혈증 환자 중에서 남자는 10명(62.5%)이었고, 여자는 6명(37.5%)이었으며, 평균연령은  $52.9 \pm 16.2$ 세였다. 균

혈증 환자 중에서 남자는 6명(46.2%)이었고, 여자는 7명(53.8%)였으며, 평균연령은  $52.3 \pm 17.1$ 세였다. 정상 성인 중에서 남자는 15명(83.3%)이었고, 여자는 3명(16.7%)였다. 평균 연령은  $23.8 \pm 2.1$ 세였다. Cut-off value는 11 pg/mL이었다. 총 16명의 진균혈증 환자 중에서 13명의 혈청  $\beta$ -glucan의 농도가 cut-off value 이상이었고(범위: 11.5-863 pg/mL, 민감도: 81.3%, 특이도: 100%), 평균 농도는  $217.8 \pm 273.8$  pg/mL이었다. 총 13명의 균혈증 환자의 혈청  $\beta$ -glucan 농도는 전부 cut-off value 이하였고, 평균 혈청  $\beta$ -glucan 농도는  $0.1 \pm 0.3$  pg/mL이었다. 총 18명의 정상 성인의 혈청  $\beta$ -glucan의 농도도 전부 cut-off value 이하였고, 평균 혈청  $\beta$ -glucan 농도는 0 pg/mL이었다. 진균혈증 환자의 혈청  $\beta$ -glucan의 농도는 통계학적으로 유의하게 대조군인 균혈증 환자와 건강한 성인의 농도보다 높았다( $P$ -value: 0.006 및 0.006).

**결론**: 결론적으로 진균혈증 환자의 진단에서 혈청  $\beta$ -glucan의 농도 측정은 임상적으로 의미가 있다. 그러나 본 연구가 임상적으로 더욱 유용하기 위하여는 혈청  $\beta$ -glucan 농도 측정을 통한 진균혈증의 조기진단이 진균혈증 환자의 예후에 미치는 영향과 혈청  $\beta$ -glucan 농도와 진균혈증 환자의 항진균제에 대한 치료반응과의 연관성을 밝히는 연구가 진행되어야 할 것이다(본 연구는 WAKO사의  $\beta$ -Glucan Test (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan)의 제 공으로 이루어졌음)

## 참 고 문 헌

- 1) 최영화, 박윤수, 조정호, 홍성관, 장경희, 송영구 등: 진균 혈증의 발생과 결과에 대한 고찰. *감염* 32:373-379, 2000
- 2) 고정식, 서환조: 병원성 진균혈증의 임상적 고찰. *대한내 과학회지* 44:620-626, 1993
- 3) Obayashi T: Non-culture based laboratory diagnosis of sepsis. *Rinsho Byori* 47:487-493, 1999
- 4) Hopwood V, Evans EGV: Serological test in the diagnosis and prognosis of fungal infection in the compromised patient, in *Fungal infection in the compromised patient*, Warnock DW, Richardson MD, et al. New York, Wiley, pp 311-353, 1991
- 5) Reiss E: *Molecular immunology of mycotic and actino-mycotic infections*. New York, Elsevier, pp 11-14, 1986
- 6) Kakinuma A, Asano T, Torii H, Sugino Y: Gelation of *Limulus* amebocyte lysate by an antitumor (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan. *Biochem Biophys Res Commun* 101:434-349, 1981
- 7) Morita T, Tanaka S, Nakamura T, Iwanaga S: A new (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan-mediated coagulation pathway found in *Limulus* amebocytes. *FEBS Lett* 129:318-321, 1981
- 8) Tanaka S, Aketagawa J, Takahashi S, Shibata Y: Activation of a *Limulus* coagulation factor G by (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucans. *Carbohydr Res* 218:167-174, 1991
- 9) Jarvis WR, Martone WJ: Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemother* 29:Supple 19-24, 1992
- 10) Voss A, Kluytmans JA, Koeleman JG, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls CM, Verbrugh HA, Vos MC, Weersink AY, Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF: Occurrence of yeast blood-stream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. *Eur J Clin Microbiol* 15:909-912, 1996
- 11) Harbarth S, Ruef C, Francioli P, Widmer A, Pittet D: Nosocomial infections Swiss university hospitals: a multi-centre survey and review of the published experience. Swiss-Noso Network. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 129:1521-1528, 1999
- 12) Wenzel RP: Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 20:1531-1534, 1992
- 13) Pittet D, Li N, Wenzel RP: Association of secondary and polymicrobial nosocomial bloodstream infections with higher mortality. *Eur J Clin Microbiol* 12:813-819, 1993
- 14) Nakamura A, Ishikawa N, Suzuki H: Diagnosis of invasive candidiasis by detection of mannan antigen by using the avidin-biotin enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 29:2363-2367, 1991
- 15) Walsh TJ, Hathorn JW, Sobel JD, Merz WG, Sanchez V, Maret SM, Buckley HR, Pfaller MA, Schaufele R, Sliva C, Navarro E, Lecciones J, Chandrasekar P, Lee J: Detection of circulating candida enolase by immunoassay in patients with cancer and invasive candidiasis. *N Engl J Med* 324:1026-1031, 1991
- 16) Soyama K, Shimazaki C, Misawa S, Imashuku S: Early diagnosis of invasive candidiasis in leukemia: evaluation of D-arabinitol in serum. *Jpn J Med Mycol* 27:165-169, 1986
- 17) Kohno S, Mitsutake K, Maesaki S, Yasuoka A, Miyazaki T, Kaku M, Koga H, Hara K: An evaluation of serodiagnostic tests in patients with candidemia: beta-glucan, mannan, candida antigen by Cand-Tec and D-arabinitol. *Microbiol Immunol* 37:207-212, 1993
- 18) Obayashi T, Yoshida M, Tamura H, Iwanaga S: Determination of plasma (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan: a new diagnostic aid to deep mycosis. *J Med Vet Mycol* 30:275-280, 1992
- 19) Mitsutake K, Miyazaki T, Miyazaki H, Iwamoto M, Maesaki S, Hashimoto A, Kaku M, Koga H, Kohno S, Hara K: Evaluation of (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan in aspergillosis and cryptococcosis. *Nihon Kyobu Shikkan*

Gakkai Zasshi 32:37-41, 1994

- 20) Mori T, Matsumura M: *Clinical evaluation of diagnostic methods using plasma and/or serum for three mycoses: aspergillosis, candidosis, and pneumocystosis.* Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi 40:223-230, 1999
- 21) Hiyoshi M, Tagawa S, Hashimoto S, Sakamoto C, Tatsumi N: *Evaluation of a new laboratory test measuring plasma (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan in the diagnosis of Candida deep mycosis: comparison with a serologic test.* Kansenshogaku Zasshi 73:1-6, 1999
- 22) Ohta K, Yamane T, Hino M, Koh KR, Nakao T, Akahori M, Kanashima H, Sakamoto E, Hagihara K, Takubo T, Tatsumi N: *Evaluation of polymerase chain reaction method for monitoring of fungal infection in compromised hosts.* Jpn J Antibiot 54:103-111, 2001
- 23) Sakai T, Ikegami K, Yoshinaga E, Uesugi-Hayakawa R, Wakizaka A: *Rapid, sensitive and simple detection of candida deep mycosis by amplication of 18s ribosomal RNA gene; comparison with assay of serum beta-D-glucan level in clinical samples.* Tohoku J Exp Med 190:119-128, 2000
- 24) Jojima H: *Early diagnosis and treatment of pulmonary opportunistic infection by using polymerase chain reaction and beta-glucan in patients with hematological neoplasm.* Kurume Med J 48:117-127, 2001
- 25) Obayashi T, Yoshida M, Mori T, Goto H, Yasuoka A, Iwasaki H, Teshima H, Kohno S, Horiuchi A, Ito A, Yamaguchi H, Shimada K, Kawai T: *Plasma (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes.* Lancet 345: 17-20, 1995
- 26) Yoshida K, Nakajima M, Yamasaki M, Kitano Y, Niki Y, Ohsawa G, Matsushima T: *Investigation of the influence of hemodialysis membranes and factors associated with hemodialysis on serum (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan.* Kansenshogaku Zasshi 72:245-248, 1998